

6/9 - (C) FILE HCAPLUS

STN CA Caesar accession number : 1926

XP-002185605

AN - 1980:198643 HCAPLUS

DN - 92:198643

TI - 3-Acyloxy-19-nor-20-(2-tetrahydropyranyl)-oxymethylpregna-1,3,5(10)-trienes

IN - Morita, Yoshimi; Shirasaka, Tadashi

IT - Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd., Japan

SI - Chiba Kokai Tokkyo Koho K.K.

CODEN: SNOXAA

DT - Patent

LA - Japanese

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PN	JP54117454	A	19790912	JP 1978-23915	19780302
	JP61001037B	B	19860113		

AB - Title steroids I (R = Ac, Bz) were prepd. by treating 20-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-3-ol (II) with R2O or RX (X = halo) in the presence of base. Thus, stirring 797 mg II with 0.5 mL Ac2O in pyridine 3 h at room temp gave 69% I (R = Ac).

GI -

[--00000632]

IT \*\*\*73271-90-6\*\*\*

RL: RCT (Reactant)  
(acylation of)

RN 73271-90-6 HCAPLUS

CN 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-3-ol, 20-methyl-21-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

[--00000633]

IT \*\*\*73671-82-6P\*\*\*

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
(prepn. of)

RN 73671-82-6 HCAPLUS

CN 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-3-ol, 20-methyl-21-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-, acetate (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

[--00000634]

## ⑩公開特許公報 (A)

昭54-117454

⑥Int. Cl.<sup>2</sup> 識別記号 ⑤日本分類 庁内整理番号 ④公開 昭和54年(1979)9月12日  
 C 07 J 17/00 // 16 D 619 6667-4C  
 A 61 K 31/58 A E E 30 G 141.3 6617-4C 発明の数 1  
 審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑤4アシルステロイド誘導体

東京都世田谷区深沢四丁目32番  
7号

②特 願 昭53-23915

⑦出 願 人 三菱化成工業株式会社

②出 願 昭53(1978)3月2日

東京都千代田区丸の内二丁目5  
番2号

②発 明 者 森田良美

⑦代 理 人 弁理士 長谷川一 外1名

横浜市緑区北八朔町1988番地52

同

白坂正

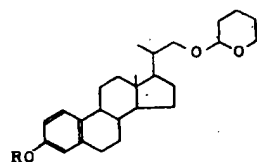
明細書の浄書(内容に変更なし)  
明 細 書

## 1 発明の名称

アシルステロイド誘導体

## 2 特許請求の範囲

## (1) 一般式(I)



(I)

(式中、Rはアシル基を表わす。)

で示される3-アシルオキシ-17-ノル-  
 20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキ  
 シメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン。

## 3 発明の詳細な説明

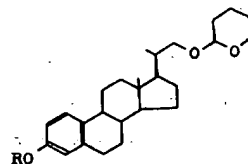
本発明は、新規なアシルステロイド誘導体に  
 関するものである。詳しくは、3-アシルオキ  
 シ-17-ノル-20-(2-テトラヒドロピ  
 ラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)  
 -トリエンに関するものである。

各種ステロイド誘導体は、副腎皮質ホルモン、  
 性ホルモンおよび蛋白同化ホルモン等として有  
 用なものが多いので、それらの合成のための容  
 易な方法の開発が望まれているし、また、新規  
 なステロイド化合物の製造も望まれている。

本発明者等は、これらの事情に鑑み、新規な  
 ステロイド化合物を合成すべく鋭意研究し、本  
 発明に到達した。

すなわち、本発明の要旨は、

一般式(I)



(II)

(式中、Rはアシル基を表わす。)

で示される3-アシルオキシ-17-ノル-  
 20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシ  
 メチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンに存  
 する。

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明に係る化合物の前記一般式(I)においてRで示されるアシル基としては、例えばアセチル、プロピオン、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリスチル、パルミチル、ステアロイル、オレオイル等の炭素数2~18の脂肪族アシル基およびベンゾイル、トルオイル、ナフトイル、シクロヘキサンカルボニル等の炭素環式アシル基等が挙げられる。

一般式(I)で示される3-アシルオキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンとしては、例えば3-アセトキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-プロピオンオキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-ブチリルオキシ-19-ノル-20-(2-テトラ

ヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-バレリルオキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-パルミチルオキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-ステアロイルオキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン、3-ベンゾイルオキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン等が挙げられる。

3-アシルオキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエンは、例えば19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールを、塩基の存在下、カルボン酸無水物またはカルボン酸ハライドと反応させ

ることにより製造できる。塩基としては、例えばピリジン、ピコリン、ジメチルアニリン、トリエチルアミン等が挙げられる。また、カルボン酸無水物としては、一般式(II)



(式中、Rはアシル基を表わす。)

で示される無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、イソ酪酸無水物等の脂肪族カルボン酸無水物および安息香酸無水物、トルイル酸無水物等が挙げられる。

カルボン酸ハライドとしては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪族カルボン酸および安息香酸、トルイル酸、ナフトイル酸等の炭素環式カルボン酸のクロリド、ブロミドおよびヨジド等が挙げられ、これらの中ではカルボン酸クロリドが好ましい。

塩基の量は、19-ノル-20-(2-テトラ

ヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールに対し、通常等モル~100倍モル用いられる。

カルボン酸無水物またはカルボン酸ハライドの量は、19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オールに対し、通常等モル~10倍モル用いられる。

この反応の際は、反応に不活性な溶媒、例えばヘプタン、トルエン等の炭化水素、ジオキサン等のエーテル、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素等を存在させてもよい。溶媒の量は、上記塩基と合せて、19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナ-1,3,5(10)-トリエン-3-オール1モルに対し、通常1~10L用いられる。

反応温度は通常-20℃~溶媒の沸点、好ましくは-20~+60℃、もつとも好ましくは0℃~室温である。

反応時間は通常10分~1.0時間、好ましく

は30分～数時間である。

反応後は、通常の有機化学の手法にしたがつて後処理し、例えば抽出、アルカリまたは水による洗滌、溶媒留去、ろ過、再結晶およびクロマトグラフィー処理等を適宜組み合わせ、目的とする3-アシルオキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナー-1,3,5(10)-トリエンを得ることができる。

この方法の原料となる19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナー-1,3,5(10)-トリエン-3-オールは、参考例に示した様に20-ヒドロキシメチルプレグナー-1,4-ジエン-3-オンを原料として製造することができる。

20-ヒドロキシメチルプレグナー-1,4-ジエン-3-オンの製造法は公知であり、例えばアプライドマイクロバイオロジー (Applied Microbiology) 23巻1号72-77頁 (1972年、米国) や米国特許第3,684,657号、

リエン-20-オンとし、これを水酸化ナトリウム溶液中でジメチル硫酸と反応させて3-メトキシ-19-ノルプレグナー-1,3,5(10)-トリエン-20-オンとし、これをエチレンジクロール等と反応させて0-20のアセタールとし、これをいわゆるバーチ (Birch) 還元によつてA環を還元し、次いでメタノール中で塩酸処理することにより19-ノルプレグン-4-エン-3,20-ジオン (19-ノルプロゲステロン) に導くことができる。

[これらの反応および19-ノルプロゲステロンについては、ジャーナルオブアメリカンケミカルソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) 73巻、3540頁/1951年 (米国)、梅原干治、佐藤武雄共著ステロイドホルモン製剤生理臨床Ⅳ黄体ホルモン556頁 (昭和43年、南江堂社) およびコフエイ (B. Coffey) 編ロツスケミストリーオブカーボンコンパウンズ (Rodde Chemistry of Carbon Compounds) 第2版2巻Dの部244頁/1970年 (オランダ国) を参

照] 同3,759,791号各明細書に記載されている。

また特願昭52-123184号及び同52-123185号明細書には20-ヒドロキシメチルプレグナー-1,4-ジエン-3-オンの改良された製造法が提案されている。

本発明に係る化合物は、そのもの自体として女性ホルモン作用が期待される他、常法により、酸処理または酸性条件下で熱処理してテトラヒドロピラニル基を脱離させて3-アシルオキシ-19-ノル-20-ヒドロキシメチルプレグナー-1,3,5(10)-トリエンとし、これをピリジン中で三酸化クロムにより酸化して3-アシルオキシ-19-ノル-20-ホルミルプレグナー-1,3,5(10)-トリエンとし、これを常法によりピロリジンと反応させて0-20のピロリジンエナミンとし、これを重クロム酸ナトリウムで酸化して3-アシルオキシ-19-ノルプレグナー-1,3,5(10)-トリエン-20-オンとし、これを酸性で加水分解して3-ヒドロキシ-19-ノルプレグナー-1,3,5(10)-トリエンとし、これを水酸化ナトリウム溶液中でジメチル硫酸と反応させて3-メトキシ-19-ノルプレグナー-1,3,5(10)-トリエン-20-オンとし、これをエチレンジクロール等と反応させて0-20のアセタールとし、これをいわゆるバーチ (Birch) 還元によつてA環を還元し、次いでメタノール中で塩酸処理することにより19-ノルプレグン-4-エン-3,20-ジオン (19-ノルプロゲステロン) に導くことができる。

照]

19-ノルプロゲステロンは黄体ホルモン作用が強く、皮下注射でプロゲステロンの4～10倍、経口投与でエチステロンの5倍の活性をもっていることが知られている。

以下に実施例を挙げて、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、以下の実施例によつて限定を受けるものではない。

参考例

(1) 20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナー-1,4-ジエン-3-オンの製造

ジクロルメタン268.0g中に20-ヒドロキシメチルプレグナー-1,4-ジエン-3-オン32.80g (0.1 mol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン36.0g (0.428 mol)、パラトルエンスルホン酸200mgを加え、氷流冷却下に5時間加熱した。

反応液を5%炭酸ソーダ水溶液、次いで水

で洗滌し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。油状の残留物を一夜放置すると結晶化した。これをn-ヘプタンで洗滌後ろ過し、20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナー-1,4-ジエン-3-オンの一次結晶15.70gを得た。母液を濃縮すると更に結晶が析出しこれをろ過して二次結晶4.44gを得た。

全体で30.14g (0.0731mol) の20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナー-1,4-ジエン-3-オン収率73.1%を得た。

- (2) 19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナー-1,3,5 (10)-トリエン-3-オールの製造

乾燥テトラヒドロフラン90ml中にノ-メチルナフタレン12.80g (90ミリモル)、ジフェニルメタン5.05g (30ミリモル)を加え、アルゴン気流中で攪拌しながらリチウム937mg (135ミリモル)を細かく切

つて加えた。

反応液は濃緑色になり、これを加熱還流させながら、テトラヒドロフラン35ml中、20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナー-1,4-ジエン-3-オン6.20g (15ミリモル)の溶液を40分で滴下し、ついで10分間還流したのち室温に冷却し、メタノール20ml、水40mlを順次滴下した。得られた混合液を6N HClで中和し (pH 7) 有機溶媒を留去したのち、酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%炭酸ソーダ水溶液で洗滌し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、酢酸エチルを留去すると油状の残留物が得られた。これにn-ヘキサンを加えn-ヘキサンを留去すると残留物は結晶化したのでこれをろ過し、n-ヘプタンで洗い、19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)-オキシメチルプレグナー-1,3,5 (10)-トリエン-3-オールの白色結晶3.02gを得た。母液を濃縮して二次結晶0.52gを得た。

計3.54g (0.00882mol) 収率58.8%

#### 実施例1

3-ヒドロキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルプレグナー-1,3,5 (10)-トリエン797mg (2ミリモル)、無水酢酸0.5mlを、氷浴で冷却した乾燥ピリジン4ml中に加えたのち氷浴をはずし室温で3時間攪拌した。

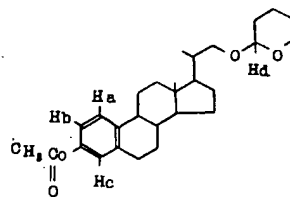
反応液にエーテル-クロロホルム (3:2) 溶液100mlを加え、5%重炭酸ソーダ、ついで水で洗滌したのち有機層を活性炭処理し、ついで無水硫酸ソーダで乾燥した後、有機溶媒を留去すると残査は結晶化した。n-ヘプタン-エタノール (8:1) から再結晶して3-アセトキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルプレグナー-1,3,5 (10)-トリエン610mg (1.38ミリモル)を得た。収率69%

融点 122.5-123.5°

IR (KBr)

2900, 2850, 1760, 1490, 1365, 1200, 1115, 1025 cm<sup>-1</sup>

NMR δ CDCl<sub>3</sub>, TMS



7.24 (1H, d, J<sub>Ha-Hb</sub>=8 Hz, Ha)

6.70~6.90 (1H, d, Hb)

6.74 (1H, s, Hc)

4.50~4.65 (1H, m, Hd)

2.24 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-)

1.05 (3H, d, J=7 Hz, C<sub>21</sub>-メチル)

0.68 (3H, s, C<sub>18</sub>-メチル) ppm

#### 実施例2

3-ヒドロキシ-19-ノル-20-(2-テトラヒドロピラニル)オキシメチルプレグナ

NMR  $\delta$  TMS

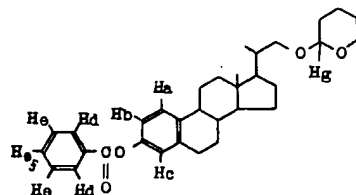
—1,3,5 (10)—トリエン 797 mg (2ミリモ  
ル)、ベンゾイルクロリド 422 mg (3ミリモ  
ル)を、氷浴中で冷却した乾燥ピリジン 4 ml に  
加えたのち氷浴を取り去り、室温で3時間攪拌  
した。

反応液にエーテル—クロロホルム (3:2)  
溶液 100 ml を加え 5% 重碳酸ソーダ、5% 酢  
酸、水で順次洗滌し、有機層を無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥したのち溶媒を留去すると残査は結  
晶化した。ベンゼンから再結晶して 3-ベンゾ  
イルオキシ-19-ノル-20-(2-テトラ  
ヒドロピラニル)オキシメチルプレグナ-1,3,  
5 (10)—トリエン 720 mg (1.43ミリモル)  
を得た。収率 72%

融点 131.5 ~ 134°C

IR (KBr)

2920, 2900, 1730, 1490, 1450, 1260, 1220,  
1145, 1075, 1060, 1020, 700  $\text{cm}^{-1}$



8.16 (2H, d-d,  $J_{Hd-He}=8\text{ Hz}$ ,

$J_{Hd-Hg}=2\text{ Hz}$ , Hd)

7.22~7.62 (4H, m, Ha+He+Hf+Hj)

6.84~7.02 (1H, Hb)

6.88 (1H, s, Hc)

4.59 (1H, m, Hg)

1.09 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ , C<sub>21</sub>-メチル)

0.72 (3H, s, C<sub>18</sub>-メチル) ppm

1字訂正

1字訂正

出願人 三菱化成工業株式会社

代理人 弁理士 長谷川 一

ほか1名

手続補正書(方式)

適

昭和53年6月15日

特許庁長官 熊谷善二 殿

1 事件の表示 昭和53年特許願第23915号

2 発明の名称 アシルステロイド誘導体

3 補正をする者 事件との関係 出願人  
(596)三菱化成工業株式会社

4 代理人 〒100  
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号  
三菱化成工業株式会社内  
(6806) 弁理士 長谷川 一  
(ほか1名)

5 補正命令の 昭和53年5月30日(発送日)  
日 付

6 補正の対象 「明細書」

7 補正の内容 明細書の浄書(内容に変更なし)

53.6.16 上  
出願第二課  
J. 53.6.16